Management of Kaposi's Sarcoma Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection

MANAGEMENT OF KAPOSI'S SARCOMA ASSOCIATED WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION

Report Prepared by
Frances A. Shepherd, M.D., F.R.C.P. (C)

Published by authority of the Minister of National Health and Welfare

Health and Welfare Canada
May 1991

DD-91-3

91-06329/

Written by

Frances A. Shepherd, M.D., F.R.C.P. (C)

Director, Medical Oncology
The Toronto Hospital
Toronto, Ontario, Canada
Associate Professor of Medicine
University of Toronto

© Minister of Supply and Services Canada

1991

Catalogue No. H42-2/48-1991

ISBN0-662-58141-5

This report was prepared by Dr. Frances A. Shepherd, M.D., F.R.C.P. (C) Associate Professor of Medicine at the University of Toronto, under a contract from the Drugs Directorate, Health Protection Branch, Health and Welfare Canada.

Dr. Shepherd's report was reviewed by the Expert Advisory Committee on HIV Therapies, which endorsed the final product.

The views and recommendations contained herein represent the opinion of the author and do not necessarily constitute endorsement by the Department of National Health and Welfare.

May 1991

TABLE OF CONTENTS

	Page
1. INTRODUCTION	**1**
2. ETIOLOGY	**2**
3. DIAGNOSIS OF KAPOSI'S SARCOMA	**3**
4. CLINICAL PRESENTATION	**4**
Cutaneous Manifestations	4
Lymph Node Involvement	5
Mucosal Involvement of the Aero-Digestive Tract	5
Visceral Involvement	7
Clinical Staging	7
5. TREATMENT	**9**
Radiotherapy and Intra-lesion Therapy	11
Interferon	12
Chemotherapy	13
6. SUMMARY	**15**
7. SUGGESTED READING LIST	**17**

1. INTRODUCTION

Kaposi's sarcoma (KS) was first described in 1872 by the Hungarian dermatologist Dr. Moriz Kaposi, as "idiopathic multiple pigmented sarcomas of the skin." In its classic form, KS is an uncommon malignancy occurring primarily in elderly men of Mediterranean or eastern European Jewish origin. The disease is usually confined to the lower extremities and commonly runs an indolent course lasting from 10 to 15 years or longer.

Since the early 1950s, KS has also been recognized as a common neoplasm in equatorial Africa, occurring mainly in young males between the ages of 25 and 40. The endemic African form of KS pursues a much more aggressive course than classical KS. Even when localized, it frequently grows as a rapidly progressive fungating exophytic tumour, or spreads by diffuse infiltration of surrounding tissues and may even invade bone. In young adolescents, the disease often presents with generalized lymphadenopathy and visceral involvement. The prognosis of this form of KS is extremely poor, with almost 100 percent mortality within the first three years.

Kaposi's sarcoma has been associated with both congenital and acquired immunodeficiency and is one of the tumours most frequently seen in patients who are receiving immunosuppressive therapy following organ transplantation. The incidence of KS in this group of patients has been estimated to be from 150 to 200 times that of the general population.

The unusual occurrence of KS in young homosexual men in California and New York led to the identification of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in 1981. KS is the most common tumour associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection and is commonly called epidemic Kaposi's sarcoma (EKS). The clinical presentation and course of HIV-associated KS is quite distinct, even though it is histopathologically indistinguishable from classical or endemic African KS.

This report briefly discusses the etiology and diagnosis of Kaposi's sarcoma. It also describes the variations in the clinical presentation of the disease and the treatment strategies common to all KS patients.

2. ETIOLOGY

The etiology of EKS is as yet unknown. The disease is probably multifactorial. An increased frequency of the human leukocyte antigen DR5 (HLA-DR5) has been identified in classical KS, suggesting a genetic predisposition, but the same association has not been established for EKS.

The role that other agents play in the development of EKS remains unclear. Although HIV infection is a prerequisite for the development of the immunodeficiency that predisposes patients to the development of KS, there is no evidence to suggest that HIV is a direct causative agent. Cytomegalovirus (CMV) infection occurs frequently in homosexual men, but research has failed to prove this virus plays a causal role in KS. Recent epidemiologic evidence from the United States, Europe, and Canada has suggested the possibility of a sexually transmitted agent (not yet identified) that acts as a cofactor for EKS.

Recent observations suggest the EKS is not a classic monoclonal metastasizing neoplasm, but rather a multicentric tumour that arises as a result of disordered growth regulation in the vascular endothelium. KS cells in culture are known to produce substances that stimulate the growth of both EKS tumour cells and normal vascular cells. Extensive research is currently underway to define the role that these autocrine growth factors play in the development of EKS.

3. DIAGNOSIS OF KAPOSI'S SARCOMA

The definitive diagnosis of KS is made on histologic examination of biopsy material, even though the disease is easy to recognize clinically. Obtaining specimens is not usually difficult, as cutaneous lesions predominate in most patients and are readily available for biopsy. Classical, endemic African, and HIV-associated KS are all similar in histologic appearance despite their extremely variable clinical presentations.

Microscopic examination of KS tissue samples reveals a proliferation of endothelium-lined, vascular slits, surrounded by interweaving bundles of spindle-shaped cells. A mononuclear cell infiltrate of lymphocytes and plasma cells may be present in KS tissue samples in addition to extravasated erythrocytes and hemosiderin-laden macrophages.

4. CLINICAL PRESENTATION

The initial presentation and clinical course of HIV-associated KS is extremely variable. The median age of patients presenting with KS is approximately 37 years. The range is from the late teens to the mid 60s. The malignancy is seen most frequently in homosexual or bisexual men, but it has been reported in all subgroups at risk for HIV infection. Approximately 25 percent of all homosexual males with AIDS will develop KS during the course of their illness. By contrast, KS occurs in less than five percent of AIDS sufferers who are heterosexual intravenous drug abusers, hemophiliac patients, or recipients of blood transfusions. It is interesting to note that the percentage of AIDS patients with KS has fallen steadily over the past decade. As yet, there is no explanation for this change in incidence.

Cutaneous Manifestations

In more than 90 percent of patients, Kaposi's sarcoma involves the skin. The cutaneous lesions are easily recognizable, although the differential diagnosis of early lesions includes ecchymoses, nevi, insect bites, dermatofibroma, or even acne. Characteristically, the lesions start as small reddish or purple nodules that may appear on the trunk, the face, including the conjunctiva, and the upper and lower extremities, including the hands and feet (Plates 1 and 2). Early lesions may be surrounded by a pale yellow halo. They may range in diameter from a few millimetres (Plate 3) to several centimetres (Plate 4). Occasionally, multiple lesions can coalesce to form large plaques and, less frequently, may form a large, localized infiltrating lesion (Plate 5). The lesions are usually painless and asymptomatic, although exophytic lesions on the feet may bleed and may interfere with walking or the wearing of shoes.

Cutaneous involvement may be quite limited, with only a few isolated lesions. The lesions may progress slowly in size and number over the course of many months or even years. On the other hand, some patients present with widespread, rapidly proliferating KS disease, associated with the daily appearance of multiple new lesions. Advanced disease is often associated with significant edema even in the absence of papable lymph node involvement.

Lymph Node Involvement

Lymphadenopathy is commonly seen in patients with EKS. The true incidence of nodal involvement by this tumour is not known, as many processes associated with HIV infection cause lymphadenopathy, and biopsy for confirmation is seldom performed. Lymphadenopathy is asymptomatic for most patients but, on occasion, extensive involvement of the nodes by KS may produce severe local edema.

Mucosal Involvement of the Aero-Digestive Tract

Nearly 50 percent of patients with KS have involvement of the gastrointestinal (GI) tract and, for almost all of these, GI involvement occurs in association with cutaneous lesions.

Lesions frequently occur on the mucous membranes of the soft or hard palate of the mouth. Less frequently, the tongue, tonsils and gums may be involved. In the early stages, cutaneous lesions are usually flat and asymptomatic, but they may progress to form symptomatic nodules (Plate 6). At symptomatic nodule stage, the lesions may ulcerate and bleed and may interfere with speaking, chewing, swallowing, and maintaining proper oral hygiene.

The esophagus, stomach, duodenum, colon and rectum may all be involved. Most frequently, such GI involvement is asymptomatic. In advanced cases, though, lesions of the upper GI tract cause dysphagia, epigastric pain, early satiety, symptoms of gastric outlet obstruction, and occasionally, hematemesis or melena. Lesions of the lower GI tract may produce abdominal cramps, diarrhea, rectal pain, or rectal bleeding. Barium studies may demonstrate the lesions (Plate 7), but endoscopy is the investigation of choice to confirm KS involvement of the GI tract. Early lesions may be flat, but more advanced lesions (those that give rise to symptoms) are usually raised, sessile red nodules that may or may not be ulcerated (Plate 8). In the absence of symptoms, endoscopy is not necessary; the identification of minimal GI involvement does not alter patient management or prognosis.

KS may also involve the trachea and bronchial tree. Early lesions are usually asymptomatic, being identified at bronchoscopy performed to investigate other pulmonary disorders. Infrequently, patients may have more advanced endobronchial involvement that may cause cough, dyspnea, wheezing, endobronchial obstruction, or hemoptysis. Visual identification of KS lesions at endoscopy may be adequate for diagnosis, as the lesions are submucosal, and confirmation by biopsy may be difficult.

Table 1: **Staging Systems for HIV-Associated Kaposi's Sarcoma**

New York University System		
Stage	I	Cutaneous, locally indolent
	II	Cutaneous, locally aggressive with or without regional lymph nodes
	III	Generalized cutaneous and/or lymph node involvement (more than upper or lower extremities alone; may include minimal gastrointestinal involvement of less than five lesions)
	IV	Visceral involvement
Subtypes	A	No systemic signs or symptoms
	B	Weight loss greater than 10 percent of body weight or Fever greater than 38°C (orally) unrelated to infection and lasting longer than two weeks

University Of California at Los Angeles System		
Stage	I	Limited cutaneous (fewer than 10 lesions or one anatomic area)
	II	Disseminated cutaneous (more than 10 lesions or more than one anatomic area)
	III	Visceral only (gastrointestinal or lymph nodes)
	IV	Cutaneous and visceral or pulmonary involvement
Subtypes	I	A and B as above

AIDS Clinical Trials Group System		
	Good Risk (0) (all of the following)	**Poor Risk (1) (any of the following)**
Tumour (T)	Confined to skin and/or lymph nodes and/or flat oral lesions confined to the palate	Edema or ulceration Extensive oral KS GI or visceral KS
Immune System (I)	CD4 $\geq$ 200/L	CD4 < 200/L
Systemic Illness (S)	No history of opportunistic infection or thrush No "B" symptoms Performance status $\geq$ 70 (Karnofsky)	History of infection or thrush "B" symptoms Performance status < 70 other Other HIV-related illness

Visceral Involvement

Pulmonary parenchymal involvement, an ominous prognostic finding at any stage of the disease, occurs in approximately 10 percent of patients with KS. Radiographic features include unilateral or bilateral mixed interstitial and alveolar infiltrates that may be accompanied by pleural effusions (Plate 9). The pleural fluid is exudative and frequently serosanguineous, and cytologic examination is usually negative for malignant cells. The diagnosis of pulmonary KS may be assumed if infectious causes for the infiltrates have been ruled out, suggestive radiologic signs are present, and extensive endobronchial KS has been seen at bronchoscopy. Only rarely should it be necessary to perform an open lung biopsy to make a diagnosis.

Liver and bone involvement have been reported, but both are unusual. Similarly, symptomatic central nervous system (CNS) disease with mass lesions is quite rare, and investigations to rule out a CNS lymphoma or opportunistic infection should be performed. Pericardial involvement, although rare, may result in the development of a malignant pericardial effusion and tamponade. At autopsy, KS has been found to involve every organ system. Usually, though, involvement of organs other than those discussed above is not associated with KS symptoms during life.

Clinical Staging

In order to be useful, a staging system should correlate the stage of the disease with response to treatment and overall prognosis. There is still no universally accepted staging system for EKS.

Standard tumour staging systems have not demonstrated good correlation when they have been applied to EKS. There are several reasons for this lack of correlation. The EKS tumour is a multifocal neoplasm that arises simultaneously in multiple sites, and, therefore, the identification of widespread tumour involvement may not have the same implications that it has in a patient with a classical metastasizing cancer. Of perhaps even greater importance is the role played by the underlying immunodeficiency of the EKS patient. It is now well-recognized that more than 50 percent of patients with EKS die as a result of an opportunistic infection or another complication of HIV-induced immunodeficiency and not as a direct result of progressive KS.

Several staging systems for EKS are shown in Table 1. The first system, proposed by the New York University group, arose out of the staging system for classic KS. This system proved to be inadequate for HIV-associated KS, because, with most causes of the disease falling into stages III or IV, the system failed to provide

significant prognostic or therapeutic information. For this reason, the University of California at Los Angeles group proposed a second staging system that classified cases according to the bulk of disease present. In this system, significantly longer survival was observed in stages I and III than in stages II and IV. Of even greater importance, though, was the observation that response to treatment correlated most strongly with the presence or absence of systemic symptoms and not with stage.

Recently, the AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee proposed a novel three-tiered staging system that classifies EKS based on the extent of the tumours (T), immune system status (I—as assessed by the CD4 cell count), and severity of systemic illnesses (S—based on the presence or absence of opportunistic infections and systemic symptoms and on performance status). This staging system has not yet been evaluated, but it has the potential to be the most useful to the practising clinician, as it incorporates all those aspects of the disease process that must be considered when making treatment decisions for KS patients. Clinicians contemplating future clinical trials should be encouraged to use this system.

5. TREATMENT

Owing to the heterogenecity of EKS, it has not been possible to propose simple treatment strategies that encompass all patients. The patients that are most likely to benefit from treatment have not yet been defined.

Response to treatment is not affected by tumour stage, even though the stage of the disease has been found to correlate with survival. In fact, the status of the immune system (as judged by the CD4 count) and the presence of clinical symptoms are significantly stronger determinants both of survival and of response to interferon and chemotherapy. Furthermore, multivariate analysis has shown that these predictors of response are independent of treatment, but no study has demonstrated that treatment of KS has resulted in significant prolongation of life.

Management decisions for patients with KS should be reached only after careful evaluation of all clinical and laboratory parameters. The anticipated benefits and risks of treatment must be carefully balanced with the understanding that the goal of treatment is palliative and not curative. The parameters are displayed in Table 2.

Table 2: **Variables That Must Be Considered When Making Treatment Decisions for Patients with HIV-Associated Kaposi's Sarcoma**

Extent (stage) of Kaposi's sarcoma
Rate of progression of Kaposi's sarcoma lesions
Symptoms related to Kaposi's sarcoma lesions
Presence of opportunistic infection
Performance status
Immunologic status
Hematologic status

The extent or bulk of the disease is one of the most important determinants of the need for treatment. Patients with minimal (fewer than five) asymptomatic cutaneous lesions do not need anti-tumour therapy. Such patients should be observed to determine the tempo of the disease, (rate of development of new lesions) and treatment should be withheld unless there is evidence of

1. rapid proliferation,
2. widespread dissemination, or
3. KS-related symptoms.

Patients with slowly growing, low-bulk tumours have the best prognosis within the spectrum EKS. At this stage, KS is a cosmetic rather than a life-threatening problem, and, even though treatment may reduce the number and size of skin lesions, it may not lengthen survival. Because it is usually the development of opportunistic infection rather than progression of KS that results in the death of these patients, treatment should focus on antiviral therapy with zidovudine (AZT) or other similar antiviral agents.

When KS lesions give rise to symptoms, some form of treatment is almost always indicated for palliation.

Once it has been decided that a patient with KS requires treatment, the patient's tolerance for the proposed therapy must be assessed. Patients whose performance status is poor are unlikely to tolerate therapy well and cannot be expected to derive significant survival benefit from treatment. (This consideration applies not only to chemotherapy, but also to interferon, for, to be effective, this medication must be used in moderately high doses that may be associated with debilitating side effects in a significant number of patients.) The presence of active opportunistic infection precludes the use of most chemotherapeutic agents. Furthermore, the neutropenia and thrombocytopenia, which on occasion accompany HIV infection, may make it difficult or impossible to deliver adequate doses of therapy.

Radiotherapy and Intra-lesion Therapy

The cutaneous lesions of EKS are now known to be as radiosensitive as those of classic KS. Radiotherapy is a local modality and is always undertaken with palliative, not curative, intent. Nonetheless, the importance of this therapeutic tool should not be underestimated. Frequently, radiation may provide significant therapeutic and psychological benefit at a minimal expense in morbidity.

The indications for local radiotherapy are displayed in Table 3. (There is little justification for wide-field treatment of cutaneous lesions in EKS.) Treatment is reserved for lesions that are cosmetically embarrassing on the face (Plate 10) or hands, or for lesions that are painful or ulcerating, in particular those on the feet or in the anorectal or genital areas.

Approximately two-thirds of patients will have a response to radiation. Half of these responses will be complete (the lesion will disappear). In the other half, significant residual pigmentation will remain after treatment (Plate 11), and the radiation itself may result in an area of increased pigmentation. Even so, partial responses usually provide some cosmetic benefit, as the residual lesions are usually flat and may be covered with makeup.

Table 3: **Indications for Local Radiotherapy in HIV-Associated Kaposi's Sarcoma**

Cosmesis for lesions on the face, hands, and upper extremities
Obstructive lymphadenopathy resulting in regional edema
Periorbital edema
Lesions on the soles of the feet
Anorectal or genital lesions
Oral lesions (only if advanced and symptomatic)
Ulcerating cutaneous lesions

Periorbital edema, if left untreated, may progress until the eyelids close completely and functional blindness occurs (Plate 12). This complication of EKS responds promptly to low doses of radiation. Similarly, radiotherapy usually results in good palliation for edema of the lower extremities or genitalia.

As to oropharyngeal lesions, radiation should be reserved for those that are nodular and symptomatic. Treatment of such lesions should be undertaken using fractionated-dose techniques, and care must be taken to provide adequate support for the severe mucositis that may complicate this treatment. Patients should be instructed in the practice of oral hygiene, and mouthwashes and prophylaxis against oral thrush should both be used, as superinfection is common. For patients who have prolonged mucositis, the possibility of a herpetic infection should be considered and appropriate antiviral therapy initiated.

For limited cutaneous involvement and small lesions, local cryotherapy with liquid nitrogen, or intra-lesion therapy with vinblastine may be used. For oral lesions vinblastine may produce a satisfactory result, while avoiding the side effects of radiation.

Interferon

Although many agents with potentially immunomodulatory activity have been assessed, only the alpha interferons have demonstrated significant activity and acceptable toxicity for the treatment of EKS. Recombinant and nonrecombinant alpha interferons are both active. Complete and partial responses are obtained in approximately one-third of treated patients.

The interferon is administered intramuscularly, initially on a daily basis. In the absence of toxicity, patients that respond to the initial dose remain on maintenance treatment (three times per week).

This level of response is seen only when moderate to high doses of 20 million units or greater are used. At these doses, toxicity requires that treatment be discontinued in approximately 30 percent of patients. The immunomodulatory effects of interferon in this 30 percent patient population have been disappointing; significant improvement in the immune system has not been documented to date.

Interferon has been assessed in combination with both single-agent and combination chemotherapy. Most studies have demonstrated increased toxicity, and no response or survival benefit over either of the treatment modalities used alone.

There is now some suggestion that interferon may have a direct inhibitory effect on HIV replication. *In vitro* data suggest that a synergistic inhibition of viral replication exists when interferon is combined with antiviral therapy such as zidovudine. Clinical trials are currently underway to assess anti-tumour response, antiviral effects, and tolerability of this form of combined modality treatment.

Chemotherapy

The chemotherapeutic agents that have demonstrated activity in EKS are shown in Table 4. Drugs from the vinca alkaloid family have been used most frequently. Vinblastine is usually started at a dose of 4 to 8 mg IV weekly, and the dose is titrated to maintain a white blood cell count of more than 2.5×10^9/L. At this dose, toxicity is minimal, and approximately one third of patients respond, although less than 10 percent show complete clearing of all lesions. To avoid the myelotoxicity of vinblastine, this drug may be alternated weekly with vincristine 1 mg IV. When the alternating protocol is used, hematologic toxicity is minimal, although neurotoxicity is seen more frequently and may be dose-limiting.

Bleomycin has proven to be a useful agent in the treatment of EKS, as it is one of the few nonmyelosuppressive chemotherapy drugs. It may be used alone or in combination with the vinca alkaloids or other agents and is usually given in a dose of 10 mg/m^2 IV weekly. Bleomycin's major toxicities include fever and chills following administration, dermatologic complications, and irreversible pulmonary fibrosis that may be seen following cumulative doses of 200 to 300 mg/m^2.

Table 4: **Systemic Treatment for Kaposi's Sarcoma**

Single Agent	
Interferon	
Chemotherapy	
Vinca alkaloids:	vincristine vinblastine
Anthracyclines:	doxorubicin epirubicin
Epipodophyllotoxins:	etoposide teniposide
Others:	bleomycin
Combinations	
Chemotherapy	
Doxorubicin, vincristine, and bleomycin Vincristine alternating with vioblastine Bleomycin and a vinca alkaloid	
Interferon and zidovudine (AZT)	
Chemotherapy and AZT	

Etoposide and the anthracyclines (doxorubicin and epirubicin) have all demonstrated activity against EKS. These agents may result in a slightly higher overall response rate than the vinca alkaloids, but this response is frequently at the expense of increased marrow suppression and therefore creates a greater risk of infection. Furthermore, all these agents produce alopecia, which frequently is an unacceptable toxic side effect in this patient population.

For patients that have aggressive disease, more intense chemotherapy may be required. The most successful combination to date is a regimen of low-dose doxorubicin (10 or 20 mg/m^2), bleomycin (10 mg/m^2), and vincristine (2 mg/m^2) given intravenously every two weeks. Response is seen in approximately two thirds of patients given this chemotherapy regimen. Opportunistic infection may be slightly higher in patients receiving the higher dose of doxorubicin. It is therefore recommended that the 10 mg/m^2 dose be used initially.

6. SUMMARY

It must always be remembered that treatment for EKS is palliative in intent and may not contribute significantly to prolongation of survival. It is impossible to make generalized recommendations that will encompass all patients, and treatment decisions must always be individualized after careful consideration of all variables that play a role in determining the eventual outcome of this disease. In the EKS patient population, it is absolutely essential that the risks and toxicity of treatment do not overshadow the expected benefits. Patients should be carefully counselled about the goals of treatment. These goals should be realistic and acceptable to both the patient and the treating physician. The recommendations outlined in Table 5 should be viewed as broad guidelines only.

Table 5: **Guidelines for Treatment of HIV-Associated Kaposi's Sarcoma**

Disease Extent	**Treatment**
Minimal KS, no systemic symptoms	Observation or antiviral therapy
Minimal KS with systemic symptoms, history of minor or major opportunistic infection or low CD4 count	Antiviral therapy
Intermediate mucocutaneous KS	Interferon alone or with antiviral therapy
Extensive or rapidly proliferating mucocutaneous KS	Single-agent or combination chemotherapy
Visceral KS	Combination chemotherapy
Localized symptomatic lesions (pain, bleeding, edema, cosmesis)	Radiotherapy Intra-lesion therapy Cryotherapy

7. SUGGESTED READING LIST

1. R. T. Mitsuyasu, "Kaposi's Sarcoma in the Acquired Immunodeficiency Syndrome," *Infectious Disease Clinics of North America*. Vol. 2 (June 1988):511-523.

2. A. M. Levine and F. Muggia, "Malignancies in the Acquired Immunodeficiency Syndrome," *Current Problems in Cancer*. Vol. 11 (1987):209-255.

3. D. R. Hill, "The Role of Radiotherapy in Epidemic Kaposi's Sarcoma," *Seminars in Oncology*. Vol. 14 (1987):19-22.

4. P. A. Volberding, "The Role of Chemotherapy for Epidemic Kaposi's Sarcoma," *Seminars in Oncology*. Vol. 14 (1987):23-26.

5. S. E. Krown, "The Role of Interferon in the Therapy of Epidemic Kaposi's Sarcoma," *Seminars in Oncology*. Vol. 14 (1987):27-33.

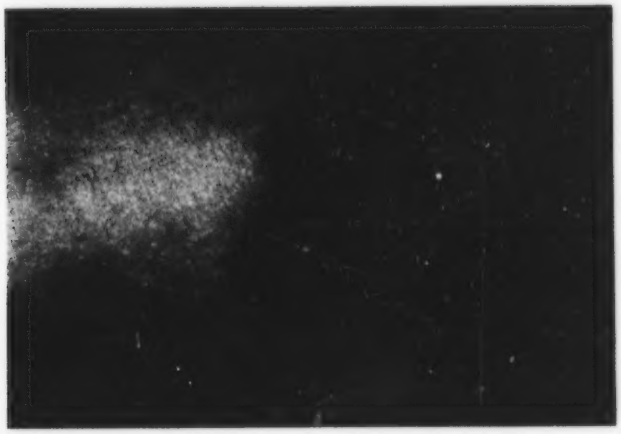


Plate 1: **Kaposi's Sarcoma Nodule**

Plate 2: **Kaposi's Sarcoma Nodule**

Plate 3: **Limited Skin Involvement by Kaposi's Sarcoma**

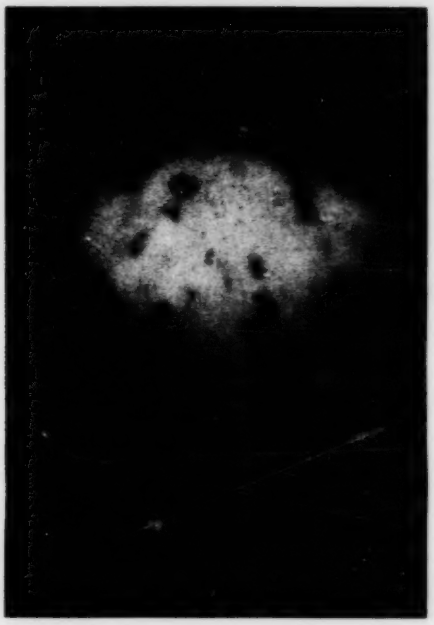


Plate 4: **Extensive Skin Involvement by Kaposi's Sarcoma**

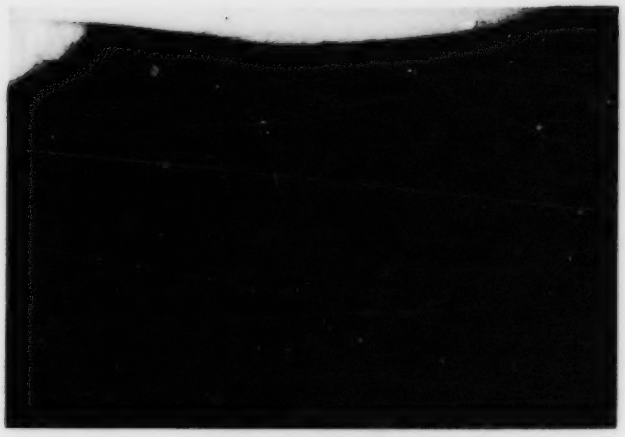


Plate 5: **Diffuse Infiltrating Kaposi's Sarcoma in the Thigh**

Plate 6: **Extensive Nodular Involvement of the Tongue**

Plate 7: **Kaposi's Sarcoma Lesions of the Stomach Demonstrated by Barium Swallow**

Plate 8: **Endoscopic Appearance of Gastrointestinal Mucosa Kaposi's Sarcoma Lesion**

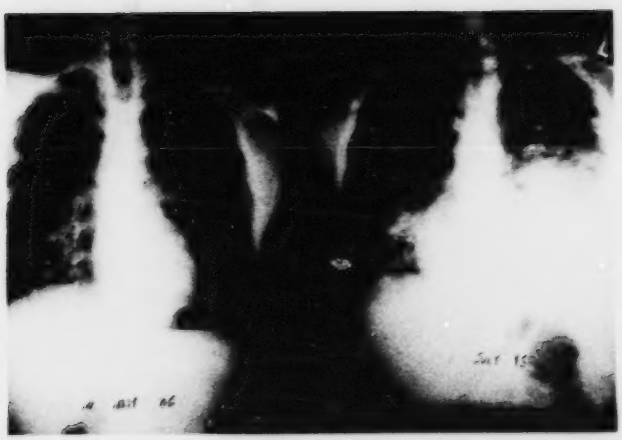


Plate 9: **X-Ray Appearance of Pulmonary Kaposi's Sarcoma**

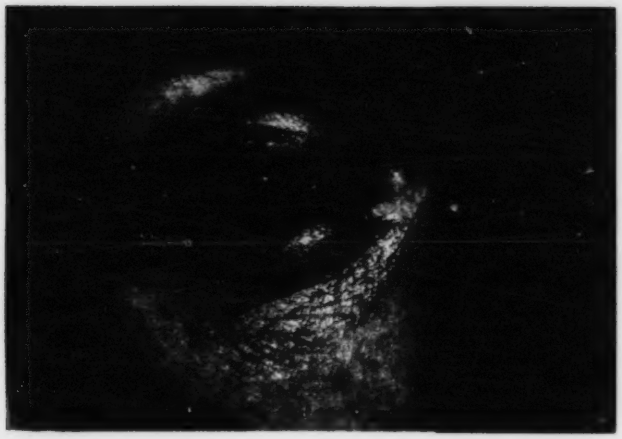


Plate 10: **Disfiguring Kaposi's Sarcoma Lesion Arising in the Conjunctiva**

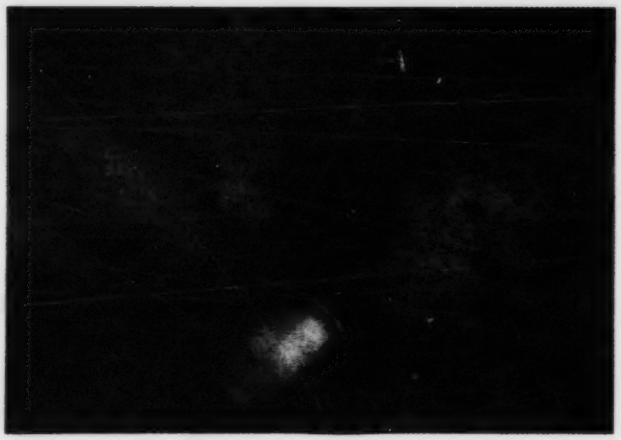


Plate 11: **Residual Pigmentation After Treatment for Kaposi's Sarcoma**

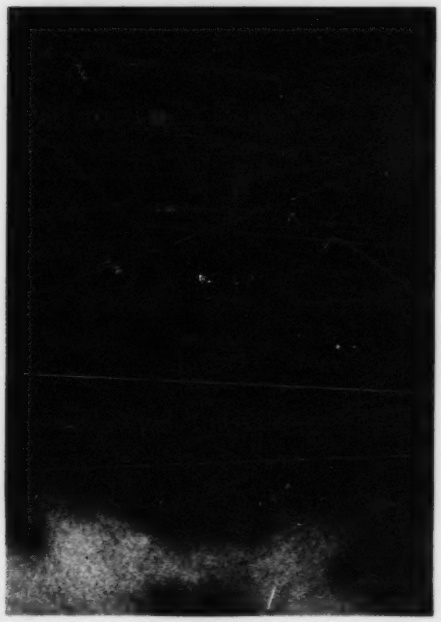
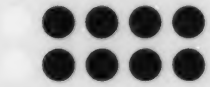


Plate 12: **Extensive Periorbital Edema Secondary to Kaposi's Sarcoma**

Santé et Bien-être social Canada
Health and Welfare Canada



Traitement du sarcome de Kaposi associé à l'infection due au virus de l'immunodéficience humaine

Canada

TRAITEMENT DU SARCOME DE KAPOSI ASSOCIÉ À L'INFECTION DUE AU VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE

Rapport préparé par
Frances A. Shepherd, M. D., F.R.C.P. (C)

Publication autorisée par le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social

Santé et Bien-être social Canada
Mai 1991

DD-91-3

Rédigé par

Frances A. Shepherd, M. D., F.R.C.P. (C)

Directrice, Oncologie médicale
The Toronto Hospital
Toronto (Ontario) Canada
Professeure agrégée de médecine
Université de Toronto

© Ministre des Approvisionnements et Services Canada
1991
N° de catalogue H42-2/48-1991
ISBN 0-662-58141-5

Ce rapport a été préparé par le Dr Frances A. Shepherd, F.R.C.P. (C) professeure agrégée de médecine à l'Université de Toronto, à la demande de la Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé, Santé et Bien-être social Canada.

Le rapport du Dr Shepherd a été soumis au Comité consultatif expert sur les médicaments anti-VIH, qui l'a entériné.

Les opinions et les recommandations du présent rapport sont celles de l'auteure et ne représentent pas nécessairement celles du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.

Mai 1991

TABLE DES MATIÈRES

Page

1. **INTRODUCTION** 1
2. **ÉTIOLOGIE** 2
3. **DIAGNOSTIC DU SARCOME DE KAPOSI** 3
4. **TABLEAU CLINIQUE** 4
   - Manifestations cutanées 4
   - Atteinte des ganglions lymphatiques 5
   - Atteinte des muqueuses du tube aérodigestif 5
   - Atteinte viscérale 6
   - Classification par stades cliniques 7
5. **TRAITEMENT** 10
   - Radiothérapie et traitement intralésionnel 12
   - Interféron 13
   - Chimiothérapie 14
6. **RÉSUMÉ** 16
7. **LECTURES PROPOSÉES** 17

1. INTRODUCTION

C'est un dermatologue hongrois, le Dr Moriz Kaposi, qui a décrit pour la première fois le sarcome de Kaposi, en ces termes : « sarcomes pigmentaires cutanés, idiopathiques et multiples ». C'était en 1872. Dans sa forme classique, le sarcome est une affection maligne peu fréquente qui touche principalement les hommes âgés de souche méditerranéenne ou juive originaires d'Europe de l'Est. La maladie se limite habituellement aux membres inférieurs et elle évolue généralement de façon indolente, sur une période de 10 à 15 ans ou même davantage.

Au début des années 1950, une autre forme du sarcome de Kaposi a été décrite en Afrique équatoriale; cette maladie, qui se manifeste sous forme d'un néoplasme commun, frappe surtout les hommes de 25 à 40 ans. Cette forme endémique africaine du sarcome de Kaposi connaît une évolution beaucoup plus agressive que la forme classique de la maladie. Même localisé, le néoplasme se développe souvent pour former une tumeur exophytique fongoïde à évolution rapide ou il se propage aux tissus voisins par infiltration diffuse et peut même envahir les os. Chez les jeunes adolescents, la maladie s'accompagne souvent d'une adénopathie généralisée et d'une atteinte viscérale. Le pronostic est extrêmement mauvais, la presque totalité des personnes atteintes mourant en moins de trois ans.

Le sarcome de Kaposi est également associé à l'immunodéficience congénitale et acquise, et c'est l'une des tumeurs les plus fréquentes chez les malades qui reçoivent des immunosuppresseurs après une greffe d'organe. On estime que l'incidence du sarcome de Kaposi dans ce groupe de malades est de 150 à 200 fois plus élevée que dans la population en général.

La manifestation inhabituelle du sarcome de Kaposi chez des jeunes homosexuels de la Californie et de New York a mené à l'identification du syndrome d'immunodéficience acquise (sida), en 1981. Cette affection maligne est la tumeur la plus souvent associée à l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et on la désigne souvent par l'appellation « sarcome de Kaposi épidémique ». Bien que, sur le plan histopathologique, le sarcome de Kaposi associé au VIH ne se distingue aucunement de la forme classique ou de la forme endémique africaine de la maladie, son tableau clinique et son évolution sont très différents.

Le présent rapport décrit brièvement l'étiologie et le diagnostic du sarcome de Kaposi. Il porte aussi sur les variations du tableau clinique de la maladie et sur les traitements universels des diverses formes de la maladie

2. ÉTIOLOGIE

L'étiologie du sarcome de Kaposi épidémique demeure inconnue et est probablement multifactorielle. Même si l'on a observé une fréquence accrue de l'antigène d'histocompatibilité DR5 (HLA–DR5) dans la forme classique de la maladie, ce qui laisse croire à une prédisposition génétique, aucune association de ce genre n'a été établie pour la maladie épidémique.

Le rôle des autres facteurs dans le développement du sarcome de Kaposi épidémique demeure obscur. Ainsi, bien que l'infection à VIH soit une condition préalable nécessaire au développement de l'immunodéficience, laquelle prédispose à son tour au développement du sarcome de Kaposi, rien n'indique que ce virus soit un agent causal direct. Bien que l'infection à cytomégalovirus (CMV) soit fréquente chez les homosexuels, aucun résultat d'études ne démontre de lien causal entre le CMV et le sarcome de Kaposi. En revanche, des données épidémiologiques recueillies récemment aux États-Unis, en Europe et au Canada suggèrent qu'un agent transmis sexuellement (qui n'est pas encore identifié) pourrait agir comme cofacteur du développement du sarcome de Kaposi épidémique.

Des observations récentes laissent croire que le sarcome de Kaposi épidémique n'est pas un néoplasme métastasiant monoclonal classique, mais plutôt une tumeur multicentrique causée par le dérèglement de la croissance de l'endothélium vasculaire. On sait que les cellules du sarcome mises en culture produisent des substances qui stimulent à la fois la croissance des cellules tumorales associées au sarcome de Kaposi épidémique et celle des cellules vasculaires normales. Des recherches exhaustives sont actuellement en cours dans le but de définir le rôle de ces facteurs de croissance autocrines dans la manifestation du sarcome de Kaposi épidémique.

3. DIAGNOSTIC DU SARCOME DE KAPOSI

Le diagnostic définitif du sarcome de Kaposi repose sur l'examen histologique des prélèvements biopsiques, malgré le fait que la maladie se reconnaisse facilement à l'examen clinique. En général, il n'est pas difficile d'obtenir des échantillons, puisque la plupart des malades présentent des lésions cutanées desquelles il est facile de pratiquer une biopsie. À l'examen histologique, les diverses formes du sarcome de Kaposi (classique, endémique africaine et associée au VIH) se ressemblent, en dépit de leur tableau clinique extrêmement variable.

L'examen microscopique des échantillons tissulaires révèle une prolifération de fentes vasculaires tapissées de cellules endothéliales et entourées de faisceaux enchevêtrés de cellules fusiformes. Il peut également y avoir présence d'un infiltrat de lymphocytes et de plasmocytes mononucléaires, ainsi que d'érythrocytes extravasés et de macrophages remplis d'hémosidérine.

4. TABLEAU CLINIQUE

La présentation initiale et l'évolution clinique du sarcome de Kaposi associé au VIH sont extrêmement variables. L'âge des personnes atteintes varie de la fin de l'adolescence à la mi-soixantaine, la médiane étant de 37 ans. Cette affection maligne se manifeste le plus souvent chez des hommes homosexuels ou bisexuels, bien qu'elle ait été observée dans tous les sous-groupes à risque d'infection à VIH. Par ailleurs, le sarcome de Kaposi survient chez près du quart des homosexuels atteints du sida, tandis que moins de 5 p. 100 des utilisateurs hétérosexuels de drogues injectables, des hémophiles ou des transfusés atteints du sida contractent le sarcome. Enfin, il est intéressant de souligner que la proportion de personnes atteintes du sida et souffrant du sarcome de Kaposi a diminué de façon soutenue au cours de la dernière décennie. Cette baisse demeure toutefois inexpliquée.

Manifestations cutanées

Chez plus de 90 p. 100 des sujets souffrant du sarcome de Kaposi, il y a atteinte cutanée. Les lésions cutanées se reconnaissent facilement, bien qu'il puisse arriver au début que les lésions soient prises à tort pour des ecchymoses, des nævus, des morsures d'insectes, des dermatofibromes ou même de l'acné. Habituellement, les lésions prennent d'abord la forme de petits nodules rougeâtres ou pourpres qui apparaissent sur le tronc, la figure, y compris la conjonctive, et les membres inférieurs et supérieurs, y compris les pieds et les mains (photographies 1 et 2). À ce stade, les lésions peuvent aussi être entourées d'un halo jaune pâle et leur taille varie de quelques millimètres (photographie 3) à plusieurs centimètres (photographie 4) de diamètre. À l'occasion, des lésions multiples confluent pour former de larges plaques ou encore une grosse lésion infiltrante localisée (photographie 5), cette dernière manifestation étant toutefois moins fréquente. Les lésions sont habituellement indolores et asymptomatiques, mais il arrive que des lésions exophytiques sur les pieds saignent et rendent douloureux le port de souliers ou la marche.

L'atteinte cutanée peut être très limitée, le malade ne présentant que quelques lésions isolées dont le nombre et la grosseur augmentent lentement sur une période de plusieurs mois, voire plusieurs années. Dans d'autres cas, où l'atteinte cutanée est étendue, il y a prolifération rapide du sarcome et de nombreuses lésions nouvelles apparaissent chaque jour.

Atteinte des ganglions lymphatiques

L'adénopathie est fréquente chez les malades atteints du sarcome de Kaposi épidémique. On ignore toutefois la véritable incidence de l'atteinte ganglionnaire par cette tumeur, car de nombreux phénomènes associés à l'infection à VIH causent une adénopathie et il est rare que des biopsies de confirmation soient pratiquées. Pour la plupart des malades, l'adénopathie est asymptomatique; une grave atteinte des ganglions peut toutefois provoquer à l'occasion un oedème localisé marqué.

Atteinte des muqueuses du tube aérodigestif

Chez près de la moitié des malades souffrant du sarcome de Kaposi, il y a atteinte du tractus digestif, qui se produit pratiquement toujours en association avec des lésions cutanées.

Il y a souvent formation de lésions sur les muqueuses de la voûte palatine ou du voile du palais. Il peut arriver également, quoique moins fréquemment, que la langue, les amygdales et les gencives soient atteintes. Durant les phases initiales, les lésions sont habituellement plates et asymptomatiques; elles peuvent toutefois progresser et former des nodules symptomatiques (photographie 6). Il peut alors y avoir ulcération et saignement, ce qui peut nuire à la parole, à la mastication, à la déglutition et à l'hygiène buccale.

L'œsophage, l'estomac, le duodénum, le côlon et le rectum peuvent tous être atteints. Le plus souvent, l'atteinte du tractus digestif est asymptomatique; cependant, à des stades plus avancés, les lésions dans le tractus digestif supérieur peuvent causer une dysphagie, des douleurs épigastriques, une satiété précoce, des symptômes d'obstruction de l'orifice gastrique et, à l'occasion, de l'hématémèse ou du méléna. Si les lésions se situent au niveau du tractus digestif inférieur, elles peuvent alors s'accompagner de crampes abdominales, de diarrhée, de douleurs rectales ou de rectorragie. Des examens au baryum peuvent permettre de déceler la présence des lésions (photographie 7); l'endoscopie demeure toutefois l'examen de choix pour confirmer l'atteinte du tractus digestif dans le sarcome de Kaposi. Les lésions initiales peuvent être plates; à un stade plus avancé, les lésions symptomatiques ont habituellement l'aspect de nodules rouges, sessiles et en saillie, parfois ulcérés (photographie 8). En l'absence de symptômes, il n'est pas nécessaire de procéder à une endoscopie puisque la confirmation d'une atteinte mineure du tractus digestif ne modifiera en rien le traitement du malade ou son pronostic.

Enfin, il peut aussi y avoir atteinte de la trachée et de l'arbre bronchique. Les lésions précoces sont habituellement asymptomatiques et sont décelées lors de la bronchoscopie effectuée pour étudier d'autres troubles pulmonaires. Exceptionnellement, certains malades souffrent d'une atteinte endobronchique plus avancée qui peut s'accompagner de toux, de dyspnée, d'obstruction endobronchique ou d'hémoptysie. La confirmation visuelle des lésions lors de l'endoscopie peut suffire au diagnostic vu que les lésions sont sous-muqueuses et qu'il pourrait être difficile de les confirmer par biopsie.

Atteinte viscérale

Il y a atteinte du parenchyme pulmonaire chez environ 10 p. 100 des personnes souffrant du sarcome de Kaposi. La présence de cet état assombrit beaucoup le pronostic, quel que soit le stade de la maladie. L'examen radiographique révèle la présence d'infiltrats interstitiels et alvéolaires mixtes unilatéraux ou bilatéraux qui s'accompagnent parfois d'un épanchement pleural (photographie 9). Le liquide pleural, souvent sérosanguin, est exsudatif et l'examen cytologique visant à dépister les cellules malignes est habituellement négatif. On peut présumer d'une atteinte pulmonaire associée au sarcome de Kaposi si aucune cause infectieuse ne peut expliquer la présence des infiltrats et que la bronchoscopie révèle une atteinte endobronchique sévère; pour un diagnostic définitif, il peut s'avérer nécessaire de procéder à une biopsie à poumons ouverts.

Des cas d'atteinte hépatique et osseuse ont également été signalés, quoique tous deux soient inhabituels. De même, l'atteinte symptomatique du système nerveux central (SNC) avec lésions nombreuses est assez rare et on doit procéder à un examen pour écarter la possibilité d'un lymphome du SNC ou d'une infection opportuniste. Enfin, bien que l'atteinte du péricarde soit rare, elle peut provoquer un épanchement péricardique malin et une tamponade. À l'autopsie, on constate que presque tous les systèmes organiques sont touchés par le sarcome de Kaposi. Cependant, l'atteinte d'organes autres que ceux précités n'occasionne habituellement pas de symptômes durant la vie.

Classification par stades cliniques

Pour être utile, un système de classification doit permettre de classer les malades en différentes catégories selon le stade clinique de la maldie, lequel est déterminé par la réceptivité au traitement et le pronostic global. Il n'existe à ce jour aucun système universellement reconnu pour la classification des stades cliniques du sarcome de Kaposi épidémique.

Les systèmes de classification des tumeurs types ne permettent pas d'établir de bonnes corrélations et ce, pour plusieurs raisons. Ainsi, le sarcome de Kaposi épidémique est un néoplasme multifocal qui se manifeste simultanément dans des foyers multiples, de sorte que l'identification d'une atteinte tumorale répandue n'a peut-être pas les mêmes répercussions que chez un malade atteint d'un cancer métastasiant classique. Peut-être l'immunodéficience sous-jacente dont souffrent les personnes atteintes du sarcome de Kaposi épidémique joue-t-elle un rôle plus important encore. Ainsi, il est bien établi que, chez plus de la moitié de ces personnes, la mort est due à une infection opportuniste ou à d'autres complications de l'immunodéficience provoquée par le VIH et qu'elle n'est pas attribuable directement à l'évolution du sarcome de Kaposi.

Tableau 1 : **Systèmes de classification par stades cliniques du sarcome de Kaposi associé au VIH**

Système de l'Université de New York		
Stade	I	Lésions cutanées, localement indolentes
	II	Lésions cutanées, localement agressives, avec ou sans atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
	III	Atteinte généralisée de la peau ou des ganglions lymphatiques (ne se limitant pas aux membres supérieurs ou inférieurs seulement; peut inclure une atteinte gastro-intestinale minime—moins de cinq lésions)
	IV	Atteinte viscérale
Sous-types	A	Aucun signe ou symptôme systémique
	B	Perte de poids > 10 % du poids corporel ou Fièvre > 38 °C, par voie orale, non associée à une infection et d'une durée de plus de deux semaines

Système de l'Université de la Californie à Los Angeles		
Stade	I	Lésions cutanées limitées (< 10 lésions ou une seule région anatomique atteinte)
	II	Lésions cutanées disséminées (> 10 lésions ou plus d'une région anatomique atteinte)
	III	Atteinte viscérale seulement (atteinte du tractus digestif ou des ganglions lymphatiques)
	IV	Atteinte cutanée et viscérale ou pulmonaire
Sous-types	I	A et B : identiques au système précédent

Système du AIDS Clinical Trials Group		
	Bons risques (0) **(Tous les facteurs qui suivent)**	**Mauvais risques (1)** **(L'un ou l'autre des facteurs qui suivent)**
Tumeur (T)	Limité à la peau ou aux ganglions lymphatiques ou à des lésions buccales plates limitées au palais	Oedème ou ulcération Lésions buccales étendues Atteinte viscérale ou gastro-intestinale
Système immunitaire (I)	CD4 ≥ 200/L	CD4 < 200/L
Maladie systémique (S)	Aucun antécédent d'infection opportuniste ou de muguet Aucun symptôme « B » État du malade ≥ 70 (mesuré par l'indice de Karnofsky)	Antécédents d'infection ou de muguet Symptômes « B » État < 70 Autres maladies associées au VIH

Le tableau 1 présente différents systèmes de classification par stades cliniques pour le sarcome de Kaposi épidémique. Le premier système, proposé par le New York University Group, s'inspire du système de classification établi pour la forme classique du sarcome de Kaposi. Il se révèle toutefois inadéquat pour la classification du sarcome de Kaposi associé au VIH, car il ne permet pas d'obtenir des données significatives sur le pronostic ou le traitement puisque la majorité des malades sont classés dans les stades III ou IV. C'est pourquoi le Groupe de l'Université de la Californie à Los Angeles a proposé un deuxième système de classification qui répartit les malades en fonction de l'étendue de la maladie présente. Selon ce système, les malades des stades I et III vivent beaucoup plus longtemps que ceux des stades II ou IV. Observation encore plus importante, ce groupe a constaté que la réceptivité au traitement était davantage reliée, non pas au stade de la maladie, mais à la présence ou à l'absence de symptômes généraux.

Plus récemment, le comité d'oncologie du AIDS Clinical Trials Group a proposé un nouveau système de classification à trois stades, selon lequel les malades sont classés en fonction de l'étendue de leur tumeur (T), de leur statut immunitaire (I) basé sur le nombre de cellules CD4, ainsi que de la gravité de leur maladie systémique (S) basée sur la présence ou l'absence d'infections opportunistes et de symptômes systémiques et sur l'état du malade. Ce système de classification n'a pas fait l'objet d'une évaluation, mais il semble être celui qui pourrait s'avérer le plus utile pour le clinicien praticien, car il englobe tous les aspects du processus pathologique dont il faut tenir compte au moment de décider du traitement approprié. Aussi faut-il encourager les cliniciens qui veulent mener des essais cliniques à utiliser ce système.

5. TRAITEMENT

Étant donné l'hétérogénéité du sarcome de Kaposi épidémique, il est impossible de proposer des stratégies de traitement simples qui puissent s'appliquer à l'ensemble des malades. De plus, aucune cohorte précise des malades les plus susceptibles de bénéficier du traitement n'a encore été définie.

Bien qu'une corrélation ait été établie entre le stade de la maladie et la survie, la réponse au traitement ne dépend pas du stade de la tumeur. En fait, le statut immunitaire, qui est défini déterminé par le nombre de cellules CD4, et la présence de symptômes cliniques sont deux facteurs beaucoup plus déterminants, à la fois de la survie et de la réponse à l'interféron et à la chimiothérapie. Qui plus est, des analyses multifactorielles indiquent que ces facteurs prévisionnels de la réponse sont indépendants du traitement et aucune étude n'a montré qu'un traitement avait réussi à prolonger de façon significative la durée de vie des malades atteints du sarcome de Kaposi. Les décisions concernant le traitement de ces malades doivent être prises après une évaluation attentive de tous les paramètres cliniques et biologiques. Le traitement du sarcome de Kaposi est palliatif et non curatif; l'évaluation des avantages et des risques du traitement doit tenir compte de ce fait. Le tableau 2 fait état des paramètres importants.

Tableau 2 : **Variables dont il faut tenir compte au moment de décider du traitement à administrer aux malades souffrant du sarcome de Kaposi associé au VIH**

Étendue (stade) du sarcome de Kaposi
Vitesse de progression des lésions
Symptômes reliés aux lésions
Présence d'une infection opportuniste
État du malade (selon l'indice de Karnofsky)
Statut immunologique
État hématologique

L'étendue de la maladie est un des principaux facteurs qui déterminent la nécessité du traitement. Ainsi, les malades qui présentent moins de cinq lésions cutanées asymptomatiques n'ont pas besoin de traitement antitumoral. Ils doivent toutefois faire l'objet d'un suivi pour déterminer le rythme d'évolution de la maladie (la vitesse de développement des nouvelles lésions) et il faut surseoir le traitement jusqu'à l'apparition d'un des signes suivants :

1. une prolifération rapide,
2. une vaste dissémination, ou
3. l'apparition de symptômes reliés au sarcome de Kaposi.

De tous les malades atteints du sarcome de Kaposi épidémique, ce sont ceux qui présentent des tumeurs de faible étendue et à évolution lente qui ont les meilleurs pronostics. À ce stade, la vie du malade n'est pas en danger et les effets de la maladie sont plutôt de nature esthétique; donc le traitement peut réduire le nombre et l'étendue des lésions cutanées, mais il ne prolongera pas nécessairement la durée de vie du malade. Enfin, comme le décès est habituellement dû à une infection opportuniste plutôt qu'à l'évolution de la maladie de Kaposi, le traitement doit être axé sur l'administration d'agents antiviraux comme la zidovudine (AZT) ou d'autres substances antivirales similaires.

Lorsque les lésions deviennent symptomatiques, un traitement palliatif est presque toujours indiqué. Lorsqu'il a été décidé qu'un malade atteint du sarcome de Kaposi a besoin d'un traitement, il faut évaluer sa tolérance au traitement proposé. Ainsi, il est peu probable que des malades dont l'état général est mauvais soient capables de tolérer un traitement et que ce dernier prolonge de façon significative leur durée de vie. (Cette dernière observation vaut non seulement pour la chimiothérapie, mais aussi pour l'interféron, car, pour être efficace, ce médicament doit être administré en doses assez élevées qui provoquent des effets secondaires débilitants chez une proportion importante de malades.) Par ailleurs, la présence d'une infection opportuniste active empêche l'emploi de la plupart des agents chimiothérapiques. Enfin, la neutropénie et la thrombocytopénie parfois associées aux infections à VIH peuvent rendre difficile, voire impossible, l'administration des doses requises du médicament.

Radiothérapie et traitement intralésionnel

Nous savons maintenant que les lésions cutanées du sarcome de Kaposi épidémique sont aussi radiosensibles que celles associées à la forme classique de la maladie. La radiothérapie est un traitement local qui est toujours utilisé à des fins palliatives et non curatives. Néanmoins, il ne faut pas sous-estimer l'importance de cet outil qui procure souvent d'importants avantages thérapeutiques et psychologiques en regard d'une morbidité minimale.

Le tableau 3 fait état des cas dans lesquels une radiothérapie locale est indiquée. Le traitement à champ étendu des lésions cutanées est rarement justifié dans le cas du sarcome de Kaposi épidémique. Le traitement doit se limiter plutôt aux lésions sur la figure (photographie 10) ou sur les mains embarrassantes sur le plan esthétique ou encore aux lésions douloureuses ou ulcérées, en particulier sur les pieds ou dans la région ano-rectale ou génitale.

Chez les deux tiers environ des malades, le sarcome réagit à la radiothérapie et, chez la moitié de ces derniers, il y a disparition complète des lésions. Chez l'autre moitié, une importante pigmentation résiduelle persiste après le traitement (photographie 11) et l'irradiation peut en fait rendre la pigmentation encore plus prononcée. Malgré tout, ces réactions partielles peuvent procurer certains bienfaits au niveau esthétique, car les lésions résiduelles sont habituellement plates et peuvent être cachées à l'aide de maquillage.

Tableau 3 : **Cas dans lesquels la radiothérapie locale est indiquée pour le traitement du sarcome de Kaposi associé au VIH**

Élimination de lésions dans la figure, sur les mains et les membres supérieurs, à des fins esthétiques
Adénopathie obstructive causant un œdème local
Oedème périorbitaire
Lésions sur la plante des pieds
Lésions ano-rectales ou génitales
Lésions buccales, seulement si elles sont avancées et symptomatiques
Lésions cutanées ulcérées

L'œdème périorbitaire non traité peut causer la fermeture complète des paupières et provoquer une cécité fonctionnelle (photographie 12). Cette complication du sarcome de Kaposi épidémique peut toutefois être traitée rapidement par de faibles doses d'irradiation. De même, la radiothérapie réussit habituellement à soulager l'œdème des membres inférieurs ou des organes génitaux.

L'irradiation des lésions oropharyngées devrait se limiter aux lésions nodulaires et symptomatiques, et ce traitement devrait se faire par doses fractionnées. De plus, les malades doivent faire l'objet d'un suivi adéquat, car une inflammation marquée des muqueuses peut compliquer ce traitement. En outre, il faut inciter les malades à pratiquer une bonne hygiène buccale et à utiliser des rince-bouche et des agents prophylactiques contre le muguet, car la surinfection est fréquente. Enfin, si le malade souffre d'une inflammation prolongée des muqueuses, il faut alors envisager la possibilité d'une infection herpétique et amorcer, le cas échéant, le traitement antiviral approprié.

Dans le cas d'une atteinte cutanée limitée ou de petites lésions, on peut avoir recours à la cryothérapie à l'azote liquide ou à un traitement intralésionnel à la vinblastine. Dans le case des lésions orales, la vinblastine peut donner de bons résultats sans les inconvénients de la radiation.

Interféron

Bien que de nombreux agents potentiellement immunomodulateurs aient été évalués, seul l'interféron alpha a montré une activité appréciable et une toxicité acceptable pour le traitement du sarcome de Kaposi épidémique. L'interféron alpha recombinant et non recombinant sont tous deux actifs et ils produisent des réactions complètes ou partielles chez près du tiers des malades traités.

Au début, l'interféron est administré tous les jours par voie intramusculaire; en l'absence de toxicité, les malades qui réagissent sont ensuite soumis à un traitement d'entretien administré trois fois par semaine. Pour obtenir un tel niveau de réaction, il faut utiliser des doses allant de modérées à fortes, d'au moins 20 millions d'unités. Ces doses provoquent toutefois une toxicité qui nécessite l'interruption du traitement chez environ 30 p. 100 des malades. Les effets immunomodulateurs de l'interféron chez ces malades sont décevants et aucune amélioration sensible du système immunitaire n'a été signalée jusqu'à maintenant.

L'interféron a été évalué et en association à la fois avec une monochimiothérapie et en association avec une polychimiothérapie. La plupart des études font état d'une toxicité accrue mais ne rapportent aucun avantage additionnel, que ce soit du point de vue de la réponse ou de la survie, par rapport aux deux traitements utilisés seuls.

Certaines données portent à croire que l'interféron pourrait avoir un effet inhibiteur direct sur la réplication du VIH, et des données obtenues *in vitro* laissent croire à une inhibition synergique de la réplication virale lorsque l'interféron est associé à une substance antivirale comme la zidovudine. Des essais cliniques se poursuivent en vue d'évaluer l'effet antitumoral, les effets antiviraux et le caractère tolérable de ce traitement en association.

Chimiothérapie

Le tableau 4 indique les substances chimiothérapiques qui agissent dans le traitement du sarcome de Kaposi épidémique. Les médicaments appartenant à la famille des alcaloïdes extraits de la pervenche sont ceux qui sont le plus souvent utilisés. Normalement, la vinblastine est administrée par voie intraveineuse, à raison de 4 à 8 mg par semaine d'abbord; la dose est titrée pour maintenir le nombre de globules blancs au-dessus de 2,5 x 10^9/L. Cette dose, de toxicité minimale, engendre une réaction chez près du tiers des malades; cependant, l'élimination complète de toutes les lésions se produit chez moins de 10 p. 100 des malades. Pour éviter les effets myélotoxiques de la vinblastine, ce médicament peut être administré sur une base hebdomadaire, en alternance avec la vincristine (1 mg i.v.). Lorsque ce protocole par alternance est utilisé, la toxicité hématologique est minimale; en revanche, la neurotoxicité est plus fréquente et peut constituer un facteur limitatif pour la dose administrée.

La bléomycine est un agent très utile pour traiter le sarcome de Kaposi épidémique, car elle est une des rares substances chimiothérapiques qui n'a pas d'effet myélodépressif. Ce médicament, habituellement administré à raison de 10 mg/m^2 i.v. par semaine, peut être utilisé seul ou en association avec des alcaloïdes extraits de la pervenche ou avec d'autres substances. Ses principaux effets toxiques incluent la fièvre et des frissons après son administration, des complications dermatologiques et une fibrose pulmonaire irréversible qui peut survenir après l'administration d'une dose cumulative de 200 à 300 mg/m^2.

Tableau 4 : **Traitement général du sarcome de Kaposi**

Monochimiothérapie	
Interféron	
Chimiothérapie	
Alcaloïdes extraits de la pervenche :	vincristine vinblastine
Anthracyclines :	doxorubicine épirubicine
Épipodophyllotoxines :	étoposide téniposide
Autres :	bléomycine
Chimiothérapie en association	
Doxorubicine, vincristine et bléomycine	
Alternance vincristine-vinblastine Bléomycine avec un alcaloïde extrait de la pervenche	
Interféron et zidovudine (AZT)	
Chimiothérapie et AZT	

L'étoposide, de même que les anthracyclines (doxorubicine et épirubicine), s'avèrent eux aussi efficaces pour le traitement du sarcome de Kaposi. Ces substances peuvent engendrer un taux global de réaction légèrement supérieur à celui provoqué par l'utilisation des alcaloïdes extraits de la pervenche, mais cette activité accrue se fait souvent au prix d'une plus grande suppression de la moelle et, partant, d'un risque d'infections potentiellement plus élevé. Qui plus est, toutes ces substances produisent une alopécie, un effet toxique souvent inacceptable pour ces malades.

Les malades souffrant d'une maladie agressive peuvent avoir besoin d'une chimiothérapie plus intense. La chimiothérapie en association qui a donné les meilleurs résultats jusqu'à maintenant se compose de faibles doses de doxorubicine (10 ou 20 mg/m^2), de bléomycine (10 mg/m^2) et de vincristine (2 mg/m^2) administrés par voie intraveineuse toutes les deux semaines. La maladie répond à ce traitement dans environ deux tiers des cas. Enfin, comme les infections opportunistes peuvent être légèrement plus fréquentes chez les malades recevant la dose la plus élevée de doxorubicine, il est recommandé de commencer par une dose de 10 mg/m^2.

6. RÉSUMÉ

Il ne faut jamais oublier que le traitement du sarcome de Kaposi épidémique est uniquement à visée palliative et qu'il ne contribuera peut-être pas à prolonger de façon significative la durée de vie globale des malades. Il est en outre impossible de formuler des recommandations générales qui puissent s'appliquer à l'ensemble des malades et les décisions en matière de traitement doivent toujours être prises sur une base individuelle, en évaluant avec soin toutes les variables qui jouent un rôle important dans la progression de cette maladie. Il est absolument essentiel que les risques et la toxicité du traitement des personnes atteintes du sarcome de Kaposi ne soient pas plus importants que les avantages escomptés. Le médecin traitant devrait discuter des objectifs du traitement avec le patient. Ces objectifs devraient être réalistes et acceptables pour le médecin et pour le patient. Les recommandations énoncées au tableau 5 ne doivent être considérées que comme des lignes directrices générales.

Tableau 5 : **Lignes directrices pour le traitement du sarcome de Kaposi associé au VIH**

Étendue de la maladie	**Traitement**
Sarcome minimal, aucun symptôme général	Observation ou traitement antiviral
Sarcome minimal avec symptômes généraux, antécédents d'infection opportuniste mineure ou majeure ou nombre de cellules CD4 peu élevé	Traitement antiviral
Lésions cutanéo-muqueuses intermédiaires	Interféron seul ou en association avec un traitement antiviral
Lésions cutanéo-muqueuses étendues ou à prolifération rapide	Monochimiothérapie ou polychimiothérapie
Atteinte viscérale	Polychimiothérapie
Lésions symptomatiques localisées (douleur, saignement, œdème, esthétique)	Radiothérapie Traitement intralésionnel Cryothérapie

7. LECTURES PROPOSÉES

1. MITSUYASU, R.T.. « Kaposi's Sarcoma in the Acquired Immunodeficiency Syndrome », *Infectious Disease Clinics of North America*, vol. 2, juin 1988, p. 511–523.

2. LEVINE, A.M. et MUGGIA, F. « Malignancies in the Acquired Immunodeficiency Syndrome », *Current Problems in Cancer*, vol. 11, 1987, p. 209–255.

3. HILL, D.R./ « The Role of Radiotherapy in Epidemic Kaposi's Sarcoma », *Seminars in Oncology*, vol. 14, 1987, p. 19–22.

4. VOLBERDING, P.A.. « The Role of Chemotherapy for Epidemic Kaposi's Sarcoma », *Seminars in Oncology*, vol. 14, 1987, p. 23–26.

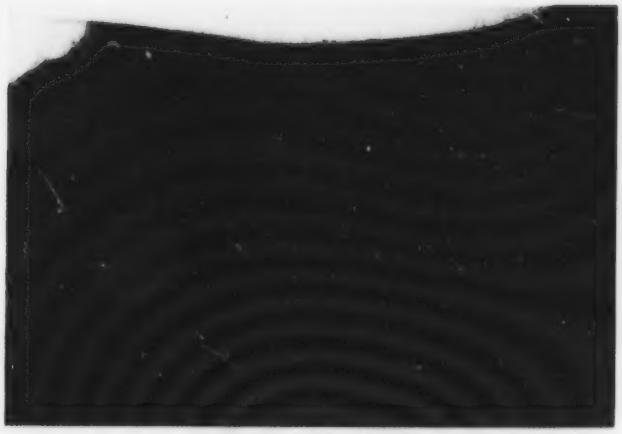
5. KROWN, S.E.. « The Role of Interferon in the Therapy of Epidemic Kaposi's Sarcoma », *Seminars in Oncology*, vol. 14, 1987, p. 27–33.

Photographie 1 : **Nodule du sarcome de Kaposi**

Photographie 2 : **Nodule du sarcome de Kaposi**

Photographie 3 : **Atteinte cutanée limitée causée par le sarcome de Kaposi**

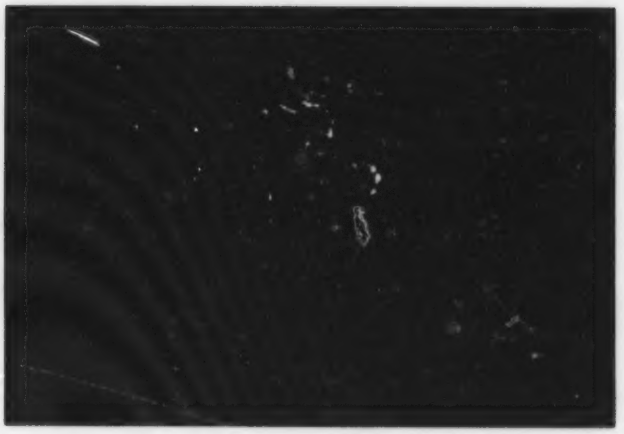
Photographie 4 : **Atteinte cutanée étendue causée par le sarcome de Kaposi**



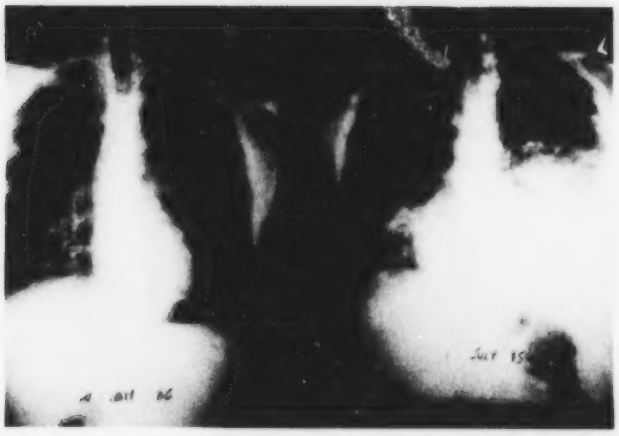
Photographie 5 : **Tumeur infiltrante diffuse dans la cuisse**

Photographie 6 : **Atteinte nodulaire importante de la langue**

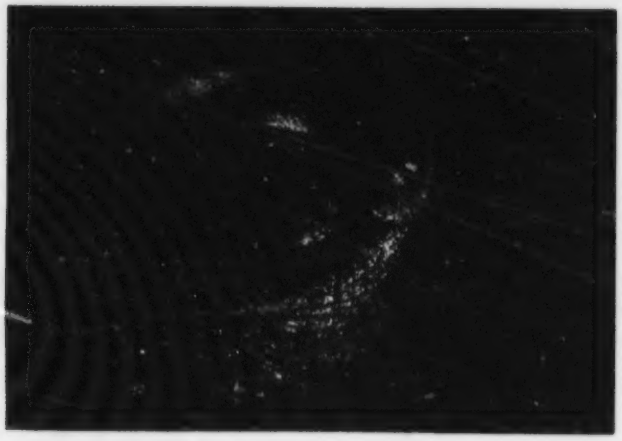
Photographie 7 : **Lésions de l'estomac apparaissant après l'ingestion de baryum**



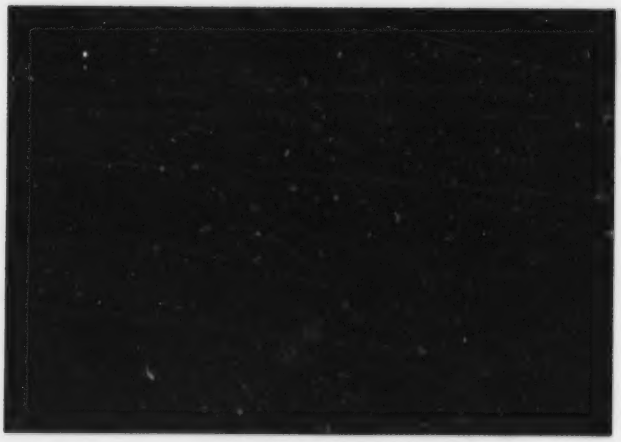
Photographie 8 : **Aspect endoscopique d'une lésion de la muqueuse gastro-intestinale**



Photographie 9 : **Radiographie d'une lésion pulmonaire associée au sarcome de Kaposi**



Photographie 10 : **Lésion défigurante dans la conjonctive**



Photographie 11 : **Pigmentation résiduelle après traitement du sarcome de Kaposi**

Photographie 12 : **Oedème périorbitaire étendu causé par le sarcome de Kaposi**